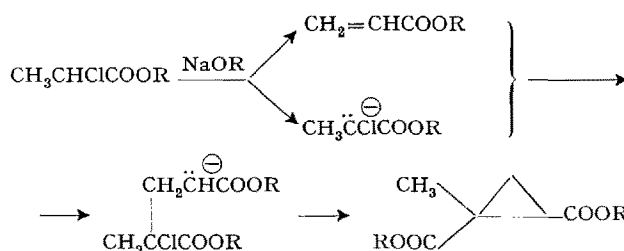


The Presumed Synthesis of 1,3-Cyclobutane-dicarboxylic Acid by Markownikoff and Krestownikoff¹

In a paper² published in 1881, MARKOWNIKOFF and KRESTOWNIKOFF reported that the diethyl ester of 1,3-cyclobutanedicarboxylic acid was formed in small yield by the action of dry sodium ethoxide on ethyl α -chloropropionate. Later studies³ have apparently confirmed this result. Assuming it to be valid then, this synthesis is of interest: first, historically, as the first correctly interpreted alicyclic ring-synthesis⁴; secondly, since its mechanism⁵ has never satisfactorily been explained; and, lastly, because it represents the only available preparative route⁶ to the acid in question.

The present investigation discloses that the MARKOWNIKOFF-KRESTOWNIKOFF acid does not possess the assigned structure and is, in fact, identical with the well-known 1-methyl-1,2-cyclopropanedicarboxylic acid⁷. Certain of the reactions⁸ of the supposed 1,3-cyclobutanedicarboxylic acid and of its derivatives are better in harmony with its formulation as a cyclopropane derivative; further the physical properties reported for the acid (both *cis* and *trans* forms) and for 1-methyl-1,2-cyclopropanedicarboxylic acid are in close agreement. The identity has been established by direct comparison of the acid of the Russian workers and of its derivatives with corresponding material prepared starting from methacrylic ester and diazoacetic ester⁹.

The nature of the MARKOWNIKOFF-KRESTOWNIKOFF product having been clarified, the course of the reaction leading to its formation at once becomes apparent; it may be represented as follows¹⁰:



In support of the above mechanism may be cited the fact that application of the MARKOWNIKOFF-KRESTOWNIKOFF conditions to a mixture (1:1) of acrylic ester and α -chloropropionic ester resulted in a several-fold increase in yield of cyclic product. The same acid could also be obtained starting from a mixture of methacrylic ester and chloroacetic ester.

As a result of these findings¹, it follows: that the synthesis of 1,1-cyclobutanedicarboxylic ester by PERKIN (1883) was the first to be recorded of a four-carbon ring derivative; that authentic 1,3-cyclobutanedicarboxylic acid has not yet been prepared (studies relating to its synthesis are now in progress).

Note added in proof: Authentic 1,3-cyclobutanedicarboxylic acid has now been prepared by a straightforward synthesis²; the *cis* form was found to melt at 131–132°, the *trans* form at 189.8–190.3°.

D. H. DEUTSCH and E. R. BUCHMAN

Gates and Crellin Laboratories of Chemistry, California Institute of Technology, Pasadena 4, California, May 15, 1950.

Zusammenfassung

Die Autoren stellen fest, daß die 1881 von MARKOWNIKOFF und KRESTOWNIKOFF synthetisierte Verbindung, die bisher als Cyclobutan-1,3-dicarbonsäure angesehen wurde, tatsächlich 1-Methylcyclopropan-1,2-dicarbonsäure ist.

¹ Studies have been initiated to determine the scope of this type of synthetic approach to cyclopropane derivatives.

² See left column, note 9.

The Antibacterial Activity of Usnic Acid and Related Compounds

Since STOLL, BRACK and RENZ¹ reported the antibacterial activity of usnic acid, several publications² have appeared in which the original observations have been confirmed and extended.

In three of these papers³ some attempts have been made to associate the activity of usnic acid with features of the molecular structure (I) as formulated by CURD and ROBERTSON⁴. In this connection, it may be of interest to record some observations on the antibacterial properties of a series of 1,3-diketo-2-acylindane derivatives having a similar triketone structure to that present in usnic acid.

¹ A. STOLL, A. BRACK, and J. RENZ, *Exper.* 3, 115 (1947).

² A. MARSHAK, U.S. Public Health Reports 62, 3 (1947). – A. MARSHAK, G. T. BARRY, and L. C. CRAIG, *Science* 106, 394 (1947). – V. C. BARRY, L. O'ROURKE, and D. TWOMEY, *Nature* 160, 800 (1947). – F. BUSTINZA and A. C. LOPEZ, *Anales Jard. Bot. Madrid* 7, 1 (1948). – J. B. STARK, E. D. WALTER, and H. S. OWENS, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 1819 (1950). – A. MARSHAK, W. B. SCHAEFER, and S. RAJAGOPALAN, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 70, 565 (1949).

³ V. C. BARRY, L. O'ROURKE, and D. TWOMEY, *Nature* 160, 800 (1947). – F. BUSTINZA and A. C. LOPEZ, *Anales Jard. Bot. Madrid* 7, 1 (1948). – A. MARSHAK, W. B. SCHAEFER, and S. RAJAGOPALAN, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 70, 565 (1949).

⁴ F. H. CURD and A. ROBERTSON, *J. Chem. Soc. London* 894 (1937).

¹ This investigation was carried out under a contract between the Office of Naval Research and the California Institute of Technology.

² W. MARKOWNIKOFF and A. KRESTOWNIKOFF, *Ann.* 208, 333 (1881).

³ W. MARKOWNIKOFF, *Ber.* 23R, 432 (1890). – E. HAWORTH and W. H. PERKIN, jun., *J. Chem. Soc.* 73, 330 (1898). During the last half-century, although the acid has been resynthesized in various connections (F. R. GOSS and C. K. INGOLD, *J. Chem. Soc.* 127, 2776 (1925). – A. WASSERMANN, *Helv. chim. acta* 13, 207 (1930). – E. R. BUCHMAN, A. O. REIMS, and M. J. SCHLATTER, *J. Amer. Chem. Soc.* 64, 2703 (1942). – E. R. BUCHMAN *et al.*, unpublished) and the mechanism of its formation has been under discussion⁵, the assigned structure has never been questioned.

⁴ Cf. W. H. PERKIN, jun., *J. Chem. Soc.* 1347 (1929).

⁵ W. MARKOWNIKOFF and A. KRESTOWNIKOFF, *loc. cit.* – C. K. INGOLD, *J. Chem. Soc.* 127, 387 (1925). – F. R. GOSS and C. K. INGOLD, *loc. cit.* – Cf. W. H. PERKIN, jun., *loc. cit.* – R. C. FUSON in GILMAN'S *Organic Chemistry*, 2nd ed. (John Wiley and Sons, Inc., New York, 1943) Vol. I, p. 86.

⁶ Cf. E. R. BUCHMAN, A. O. REIMS, and M. J. SCHLATTER, *loc. cit.*

⁷ H. STAUDINGER, O. MUNTWYLER, L. RUZICKA, and S. SEIBT, *Helv. chim. acta* 7, 401 (1924). – C. K. INGOLD, *loc. cit.* – F. R. GOSS and C. K. INGOLD, *loc. cit.* – K. V. AUWERS and E. CAUER, *Ann.* 470, 284 (1929). – K. V. AUWERS and F. KÖNIG, *Ann.* 496, 252 (1932). – K. E. WILZBACH, F. R. MAYO, and R. VAN METER, *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 4069 (1948).

⁸ Notably the instability of the acid (*cis* form) toward hydrochloric acid (E. R. BUCHMAN, A. O. REIMS, and M. J. SCHLATTER, *loc. cit.*, p. 2704); cf. also the behavior of the diamine $C_4H_{10}N_2$ and of the dibromide $C_4H_6Br_2$ obtained from the acid by appropriate degradative techniques (E. R. BUCHMAN *et al.*, unpublished).

⁹ The experimental details will be published elsewhere.

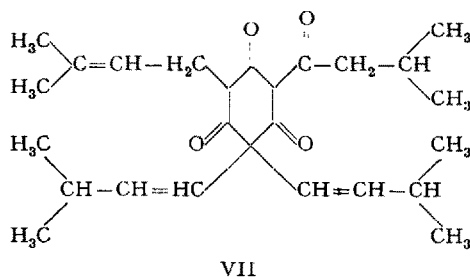
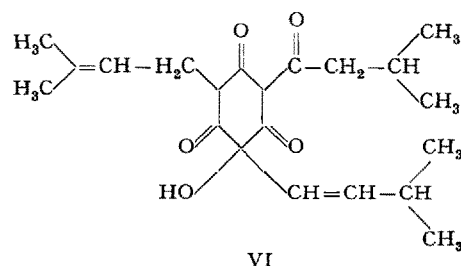
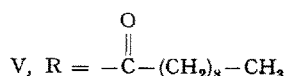
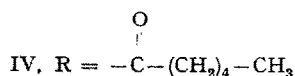
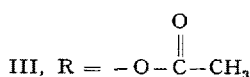
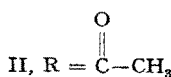
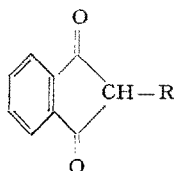
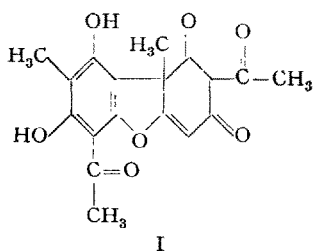
¹⁰ Although the ring closure step involves a nucleophilic attack on a tertiary halogen grouping, the steric and other factors are such that the reaction may be expected to proceed smoothly (cf. K. E. WILZBACH, F. R. MAYO, and R. VAN METER, *loc. cit.*, p. 4071). The authors are indebted to Dr. SAUL WINSTEIN for a discussion on this point.

Antibacterial Activity

Compound	Organism	Maximum dilution for inhibition
Usnic acid* (I)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacterium coli</i> <i>Mycobacterium phlei</i> <i>Mycobacterium tuberculosis hominis</i>	1/100,000 1/2,500 1/160,000–1/200,000 1/160,000–1/200,000
1,3-Diketo-2-acetylundane II* . .	<i>Staphylococcus aureus</i> N.C.T.C. 4163 <i>Bacterium coli</i> N.C.T.C. 86 <i>Mycobacterium stercoris</i> <i>Mycobacterium</i> from butter	1/20,000 1/2,000 1/30,000 1/30,000
1,3-Diketo-2-acetyloxyundane III*	<i>Staphylococcus aureus</i> N.C.T.C. 4163 <i>Bacterium coli</i> N.C.T.C. 86	1/4,000 1/2,000
1,3-Diketo-2-caproylundane IV* .	<i>Staphylococcus aureus</i> N.C.T.C. 4163 <i>Bacterium coli</i> N.C.T.C. 86 <i>Mycobacterium phlei</i> <i>Mycobacterium stercoris</i> <i>Mycobacterium</i> from butter	1/200,000 1/2,000 1/500,000 1/800,000 1/1,300,000
1,3-Diketo-2-caprylundane V* . .	<i>Staphylococcus aureus</i> N.C.T.C. 4163 <i>Mycobacterium stercoris</i> <i>Mycobacterium</i> from butter	1/3,000,000 1/3,000,000 1/5,000,000

* Maximum dilution for 50% inhibition.

From the results detailed in the table above it appears that the presence of the symmetrical triketone structure accounts for the antibacterial activity of the diketo-acylundane derivatives studied. Loss of activity occurs when the acetyl is replaced by an acetyloxy grouping¹. An increase in activity occurs with increasing length of the side chain. These results suggest that by analogy the antibacterial properties of usnic acid are related to the presence of such a symmetrical triketone grouping in the structure



No final conclusion can be reached, from these limited observations, on the extent to which this pharmacodynamic grouping is responsible for the total activity of usnic acid. It is, however, significant that a close similarity in bacterial spectrum, particularly with respect to the relative sensitivity of the acid-fast mycobacteria, exists between usnic acid and the other symmetrical triketones studied.

A similar form of antibacterial spectrum has recently been described for two other compounds with symmetrical triketone structures related to that found in usnic acid. The compounds humulone and lupulone, constituents of the bitter resin of hops, formulated as VI

¹ C. H. HASSALL, J. Chem. Soc. London 50 (1948).

and VII respectively¹ are active against several acid fast organisms² and other Gram-positive bacteria but are not active against Gram-negative organisms.

I am indebted to Dr. F. BERGEL for his interest in this work, to Miss J. WARD for the estimations of antibacterial activity and to Dr. A. COHEN for the preparation of 1,3-diketo-2-caprylidane.

C. H. HASSALL

Chemistry Department, University College of the West Indies, Kingston, Jamaica, B.W.I., July 10, 1950.

Zusammenfassung

Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß die antibakterielle Wirkung der Usninsäure, des 1,3-Diketo-2-Azylindanens, der Humulone und Lupulone mit der in diesen Substanzen vorhandenen asymmetrischen Triketon-Gruppierung zusammenhängt.

¹ W. WÖLLMER, Ber. Dtsch. chem. Ges. 49, 780 (1916); ib. 58, 672 (1925).

² YIN-CH'ANG CHIN, H. H. ANDERSON, G. ALDERTON, and J. C. LEWIS, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 70, 158 (1949). – J. L. SHIMWELL, J. Inst. Brewing 43, 111 (1937).

Untersuchungen zur Frage des bakteriellen Inulin-Abbaues im menschlichen Darm

Das im wesentlichen aus Fruktosemolekülen aufgebaute Polysaccharid Inulin findet sich bekanntlich in den unterirdischen Speicherorganen verschiedener Kompositen. Das Vorkommen von Inulin in den Knollen von *Helianthus tuberosus* (Topinambur) hat insofern ernährungsphysiologisches Interesse, als diese Pflanze nicht nur bei der Tierfütterung, sondern in den letzten Jahren in zunehmendem Maße auch zur menschlichen Ernährung Verwendung findet. Unter Zugrundelegung der aus der Literatur bekannten Ergebnisse prüften CREMER und LANG¹ in ausgedehnten Stoffwechselversuchen an gesunden Menschen die ernährungsphysiologische Bedeutung der Topinamburknolle. Diese Versuche lassen die Ausnutzbarkeit auch von Inulin annehmen. Jedenfalls erscheinen nach Verzehr größerer Topinamburmengen in Harn und Kot weder vor noch nach Hydrolyse wesentliche Mengen an reduzierenden Substanzen, so daß man Abbau und Resorption der Topinamburkohlehydrate annehmen darf. In Übereinstimmung mit der Literatur konnte von CREMER² beim Menschen weder in Organen noch in Verdauungsekreten ein inulinabbauendes Ferment nachgewiesen werden. Die Möglichkeit eines bakteriellen Inulinabbaus wurde in der Literatur bereits erörtert, von einigen Autoren jedoch abgelehnt (HEUPKE und BLANKENBURG³). Es sollte nunmehr versucht werden, diese Frage unter Anwendung exakter Untersuchungsmethoden zu klären. Hierbei erschien uns die Methode, den Kohlehydratabbau – wie in der Bakteriologie im allgemeinen üblich – einfach durch Zuwachs der Säurebildung zu verfolgen, als nicht spezifisch genug. Es wurden vielmehr folgende Methoden angewandt: 1. Quantitative Bestimmung der nach Inulinhydrolyse nachweisbaren reduzierenden Substanzen (Methode HAGEDORN-JENSEN) in Nährmedien, die als Kohlehydrat nur Inulin enthielten. – 2. Vergleiche des O₂-

Verbrauchs (Methode WARBURG) von Bakterien, denen als Kohlehydrat entweder Glukose oder Inulin zur Verfügung stand, mit solchen in kohlehydratfreier Nahrungslösung¹.

Die untersuchten Bakterien entstammten Stuhlproben verschiedener Menschen, teilweise nach mehrtäglichem Verzehr von Topinambur. Weiterhin wurden Bakterien aus Kot eines Kaninchens gezüchtet, das monatelang fast ausschließlich Topinambur als Futter erhalten hatte. Als Ergänzung wurden ferner eine Reihe weiterer Bakterienstämme aus dem laufenden Unter-

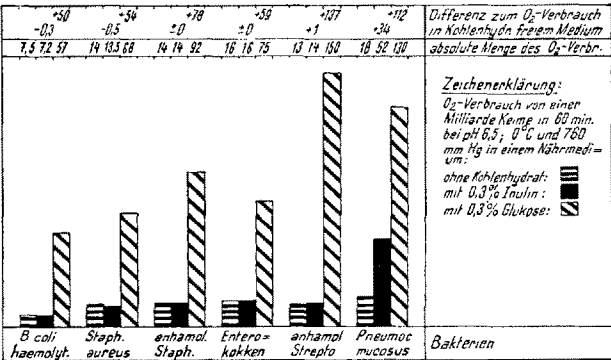


Abb. 1. Übersicht über den durchschnittlichen Sauerstoffverbrauch einiger Bakterien, berechnet auf den O₂-Verbrauch von 1 Milliarde Keime in 60 Minuten.

suchungsmaterial untersucht. Das Ergebnis der Versuche wird durch die folgenden Abbildungen belegt, die Beispiele aus der großen Zahl analoger Versuche darstellen. Abb. 1 zeigt, wie der O₂-Verbrauch einer Reihe von Bakterien in einem 0,3% Inulin enthaltenden Medium gleich der «Leeratmung», d. h. dem O₂-Verbrauch ohne Anwesenheit von Kohlehydraten, ist. Lediglich bei *Pneumococcus mucosus* bewirkte Inulinzusatz einen die Leeratmung erheblich übersteigenden O₂-Verbrauch. – Abb. 2 zeigt die Zunahme des O₂-

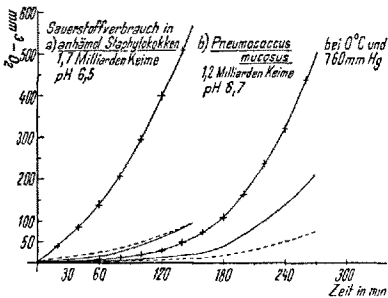


Abb. 2. — — — — — O₂-Verbrauch in einem Nährmedium ohne Kohlehydrate; ————— O₂-Verbrauch mit 0,3% Inulin; — x — x — O₂-Verbrauch mit 0,3% Glukose.

Verbrauchs in Abhängigkeit von der Versuchsdauer und bestätigt das in Abb. 1 dargestellte Ergebnis mit einem Vergleich zwischen *Pneumococcus mucosus* und einem Stamm anhämolytischer Staphylokokken. – Abb. 3 zeigt, wie in einer 1% Inulin enthaltenden Nährbouillon nach Beimpfung mit *Bacterium coli* die Inulinkonzentration in 96 Stunden nicht abnimmt und gleich

¹ H. D. CREMER und K. LANG, Z. Lebensm. Untersuchung und Forschung 91, 405 (1950).
² H. D. CREMER, Unveröffentlichte Untersuchungen.
³ W. HEUPKE und K. BLANKENBURG, Dtsch. Arch. klin. Med. 76, 182 (1933).

¹ H. D. CREMER, K. HERGT und G. GILLISSEN, Z. Hyg. und Inf.-Krh. (1951 im Druck).